

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-132713

(43)Date of publication of application : 22.05.1998

(51)Int.Cl.

G01N 1/00

G01N 1/28

(21)Application number : 09-287419

(71)Applicant : BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

(22)Date of filing : 20.10.1997

(72)Inventor : BIENHAUS GERHARD

(30)Priority

Priority number : 96 19643320

Priority date : 21.10.1996

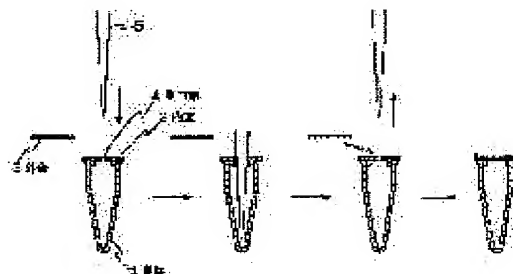
Priority country : DE

(54) CONTAMINATION-FREE OPERATION SYSTEM FOR THERMOCHEMICAL REACTION PROCESS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prevent leakage of fluid at the time of heating by employing a two element type enclosing system on a reaction container in which a first (inner) sealing element closes the container not hermetically but to prevent leakage of fluid and a second (outer) removable sealing element closes the container hermetically.

SOLUTION: A container 1 is enclosed using an inner cover 2 having a slit-like opening 4, for example. An outer cover 3 is separated from the inner cover when a pipet end 5 is inserted. After inserting a pipet unit, fluid can be sucked up or discharged. At that stage, the outer cover 3 is opened. When a pipet chip 5 is taken out, the container is enclosed by the outer sealing cover 3 and temperature processing can be carried out. The inner cover (sealing element 2) has a function for preventing unnecessary flow out of the fluid through the opening and made of an elastic sealing member. The outer cover (sealing element 3) sustains hermetic seal in the container when the inner cover fails or leakage takes place inadvertently.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-132713

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月22日

(51) Int.Cl.⁸

G 0 1 N 1/00
1/28

識別記号

1 0 1

F I

G 0 1 N 1/00
1/28

1 0 1 H
K

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平9-287419

(22) 出願日 平成9年(1997)10月20日

(31) 優先権主張番号 1 9 6 4 3 3 2 0 . 7

(32) 優先日 1996年10月21日

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 591005589

ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフ
ト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツン
グ

BOEHRINGER MANNHEIM
GESELLSCHAFT MIT B
ESCHRANKTER HAFTUNG

ドイツ連邦共和国、68305 マンハイム、
ザントホーファー シュトラーセ 116

(72) 発明者 ゲルハルト ビーンハウス

ドイツ連邦共和国、デー-82407 ビーレ
ンバッハ、カールペンデル シュトラーセ
1

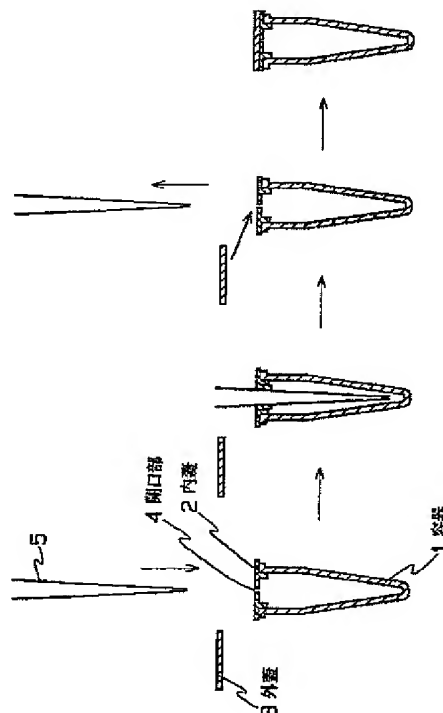
(74) 代理人 弁理士 朝日奈 宗太 (外1名)

(54) 【発明の名称】 汚染を伴わない熱化学反応工程の操作システム

(57) 【要約】

【課題】 一般的なプラスチック製のピペット端を使用した流体移動が可能であり、しかも容器がしっかりと密封されているために暖めても容器から危険量の流体が漏れ出すことのないシステムを提供する。

【解決手段】 1または2以上の容器と、該容器のための1または2以上の内部の液密性の蓋と、前記容器を気密に閉じうる1または2以上の外部の蓋とからなる流体の熱処理のためのシステム。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 1または2以上の容器と、該容器のための1または2以上の内部の液密性の蓋と、前記容器を気密に閉じうる1または2以上の外部の蓋とからなる流体の熱処理のためのシステム。

【請求項2】 内部の液密性の蓋および外部の気密性の蓋によってシールしうる容器内にまたは容器からピペット装置を用いて流体を移送する方法であって、必要に応じて前記容器および内部の蓋から外部の蓋を除去する工程、内部の蓋を通して容器へピペット装置を挿入する工程、および流体を容器からピペット装置に吸い取るか、または流体をピペット装置から容器へと分配する工程を含んでなる方法。

【請求項3】 ピペット装置がプラスチックのピペットチップであるか、またはプラスチックのピペットチップを含む請求項2記載の方法。

【請求項4】 内部の蓋が、前記ピペット装置のために、予め形成された液密の貫通位置を有してなる請求項2または3記載の方法。

【請求項5】 容器内の流体が、容器から取り出されるかまたは容器内に分配される前にまたは後に加温される請求項2、3または4記載の方法。

【請求項6】 外部の蓋が、気密性を保つために、加温操作のあいだ前記容器に押圧される請求項5記載の方法。

【請求項7】 流体移送工程が完了したのちにピペット装置が容器内から取り除かれ、前記容器が内部の蓋によって気密にシールされる請求項2記載の方法。

【請求項8】 流体が加温されているあいだ外部の蓋が蓋加熱機構によって加温される請求項6記載の方法。

【請求項9】 互いに接続されて単一のユニットを形成する多数の容器と、該容器を同時に閉止しうる第1の閉止要素と、該第1の閉止要素と物理的に分離可能であり、当該第1の閉止要素を覆って容器を閉止する第2の閉止要素とからなる流体の熱処理のためのシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は熱化学反応工程の非汚染式操作システム、および反応容器に流体を出し入れる移送工程の実行方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】本発明の方法は、妨害物質の導入および除去によって不純化が発生する可能性のある解析操作において使用が可能である。とくに試料の生成と増幅を伴う分子診断解析、たとえばヨーロッパ特許第0 201 184号明細書記載のPCRを実行する際には、汚染の問題から密閉式の反応容器が必要である。しかしながらこの種の解析を自動的に行うばあいは、反応容器を何度も開閉しなければならない。さらに、この工程の実行温度は4～95℃であり、

反応容器の密閉性の確保が一層重大な要素となっている。

【0003】密閉隔壁付き反応容器については、とくにPCRに関連して国際公開第W0 95/11083号明細書で説明されているが、これは反応容器の内容物を自動的に除去するばあいにのみ適するものであって、反応容器への流体の自動導入には適していない。試料を容器内に入れるばあいは、手でスナップキャップを完全に開ける必要がある。さらにこの容器を採用するばあいは、必ず使い捨てのピペット端を使用しなければならない。これは、隔壁を侵入する際に要する力が大きく、一般的なプラスチック製のピペット端ではこうした力を提供できないためである。また、所望の反加温キャップ (cap counter-warming) は、隔壁のもつ熱的不安定さによって一定の状況下でしか使用することができない。こうした影響は並行して表出する。つまり、隔壁が薄いほど侵入しやすくなるが、熱的不安定性が高くなる。

【0004】ヨーロッパ公開特許第0 642 828号明細書には、同一の構成要素と不利益とを有するシステムが記載されている。

【0005】国際公開第W0 83/01912号明細書には、シアン化カリウムを使用して行うヘモグロビン定量用の容器が記載されているが、これに含まれる第1ストッパーには分解されたシアン化カリウムが漏れ出ないようにチャネルおよびキャップが付いている。この容器は温度処理用のものではなく、温度処理には適していない。

【0006】国際公開第W0 94/05425号明細書には容器の蓋について説明されているが、これに含まれる弁は、キャップ上を押してキャップ内に存在する流体を容器内に流出させることにより開けるタイプのものである。

【0007】米国特許第4,362,698号明細書には、2つの要素によって構成される試料用容器のキャップについて説明されているが、この2つの要素は閉じても圧力シールにはならず、また試料容器から、あるいは要素同士を分離するにはその機能を破壊するしかない。

【0008】ドイツ公開特許第44 12 286号明細書には、蓋、反応容器および蓋操作装置で構成され、前記工程を自動的に実行することのできるシステムについて説明されているが、このシステムは蓋操作装置という付加的要素を必要とする点で不利である。この点では、ドイツ公開特許第29505707号明細書に記載されているものも同様である。さらに、開蓋機構が操作を遅くする。

【0009】米国特許第5,282,543号明細書に記載されている反応容器用の蓋装置では、ユニット内に複数の蓋が単一のシール要素として配置されている。この装置は、反応容器への直接的、自動的なピペッティング (pipetting) には不適である。

【0010】本発明の目的は、一般的なプラスチック製のピペット端を使用した流体移送が可能であり、しかも容器がしっかりと密封されているために暖めても容器が

ら危険量の流体が漏れ出すことのないシステムを提供することにあり。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明の核心は、第1（内部）シール要素が気密式でなく流体を漏らさないように容器を閉鎖し、取り外し式の第2（外部）シール要素が気密式に容器を閉鎖するような、反応容器上の2要素式密閉システムにある。

【0012】

【発明の実施の形態】以下、添付図面を参照しつつ本発明のシステムおよび方法を説明する。

【0013】図1は本発明にかかわる要素を使用するピペッティング操作の諸工程を示す図、図2はシール要素を備えた反応容器を示す図、図3はピペットの先端を挿入した状態のシール要素付き反応容器を示す図、図4は蓋加熱ブロックを備えた加熱ブロックの配置を示す図、図5は多数の反応容器と可動式シール要素の配置用装置を示す図、図6は蓋カウンター加熱ブロックを備えた加熱ブロックにおける図5に示す装置の配置を示す図、図7はシール要素の開口部の形状を示す図、図8はシール要素と反応容器の接続の実例を示す図、図9は16個の反応容器を含む装置の平面図、図10はプラスチック製の横材で接続された図9の装置の一部断面側面説明図、図11は図9の装置のための連成シール要素の平面図、図12は連成シール要素の一部断面側面説明図、および図13は自動装置内に配置された図5の連成要素の側面図である。

【0014】本発明は、多数の容器と、個々の容器のための多数の第1の蓋と、多数の容器を同時に閉じることのできる1つまたは複数の第2の蓋とを含む、流体の熱反応工程を取り扱うための装置に関する。また本発明は、第1および第2シール要素で閉じた容器からピペット装置を使用して流体を出し入れするための移送手順に関する。

【0015】本発明においては、反応容器とは、中に流体を貯蔵できる容器1のことをいう。したがって、この容器は閉鎖が可能、あるいは閉鎖された状態にある。ただし、容器には第1の蓋および第2の蓋で閉じることのできる少なくとも1つ以上の開口部がある。さらに、容器には液密かつ気密に閉じられていない、あるいは閉じることのできない開口部がない方がよい。また、容器はとくに形状の点で耐熱性であって、110℃まではとくに貯蔵する流体に対して不活性であることが好ましい。反応容器として好適な物質は、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレンといった熱可展性プラスチックである。こうした物質は、射出成形技術を利用して成形しやすい。成形品はとくに、使い捨て用として設計する。容器の材質としては、110℃まで変形することのないポリプロピレンがとくに適している。反応容器の壁は、なるべく厚さが0.15mmから0.45mmのあいだ

の薄いものがよいが、約0.3mmであればさらに好適である。形状は円錐型で、底になるにつれて先細りになっている方がよい。容積は0.05から50mlのあいだが好適であるが、0.2から2mlであればさらに好適である。容器の外形は、通常、それができる限り良好に温度ユニット、たとえば加熱ブロックにはめ込まれるような設計であるという事実によって決定される。このために、培養ユニットから容器壁を通して容器内部および内部の流体へと伝わる熱伝導性が向上する。この種の反応容器は商業的に入手可能なものである。

【0016】多数の反応容器を互いに接続することも可能である。たとえば、16個の反応容器を互いに曲りバーないし曲り横材によって各列8個ずつ2列に接続したものを使用すると効果的であることが証明されている。容器は、たとえばPCRの実行用として共通の熱サイクラーにはまるような方法で互いに接続することが好ましい。こうして接続した容器は、たとえば96-ウェルの微小滴定プレート方式において次々と処理が可能である。以下、「多数の容器」という表現は、4～96個の反応容器を好適なものとして意味しており、中でも最も好適なものとして8～16個の反応容器を意味している。

【0017】本容器の内蓋（シール要素2）は、流体が容器の開口部から不必要に漏れ出るのを防止する機能を有している。内蓋は、弾性のシール材、たとえばラテックスまたはシリコンゴム製であることが好ましい。材質の硬度は20～100ショアが好適であり、30～60ショアであればより好適である。ここではとくに好適な材質として、弾性が40ショアであるエラストシルR 3003/40（ドイツのパッカー ケミー（Wacker Chemie）社製）を使用している。内蓋の厚さは0.1～2.0mmであり、0.5～1.2mmであるのがとくに好ましい。これは、この厚さが外部部位のうちの最も薄い部分を基準にしていることを意味している。このことはたとえば、蓋の全体的強度を増すため、あるいはシール要素を容器開口部にはめ込むことができるように、シーリングリング15などにより蓋の端部に厚さをもたしめることを意味している。ピペット装置、たとえばプラスチック製のピペット端の挿入を容易にするため、内蓋に第2の薄肉部または開口部4を配置する。この開口部は、異なった幾何学形状（図7a～7d参照）にすることができる。これはたとえば1～15mm長さの、または好適には1～10mm長さのスリットにすることができる。開口部はまた、スリットが交差した十字形または星形にすることもできる。開口部は、流体が一滴も漏れないように閉じておくことが重要である。こうした第1の蓋のスリットは、たとえばナイフなどで切開する、あるいはパンチすることができる。ばあいによっては、成形工程中に開けておくこともできる。

【0018】内蓋は、各容器上に個別に配置できるタイ

ブの蓋である（個別キャップ）。ただし、反応容器の数によっては連成蓋もまた可能である。連成蓋2は、容器1の開口部に侵入するアダプタによって、好適には同じく蓋のシールリング15によって、反応容器および／または蓋に取り付けられる。内蓋は容器上に保持して処理手順中に容器を閉じておくものとし、できればその後も取り外さないのが好ましい。内蓋は開口部全体を覆うものであって、さらには容器リムをも覆うものである方がよいが、容器内に部分的に挿入するタイプのものとすることもできる。内蓋は、気密でないのが好ましい。

【0019】外蓋（シール要素3）は、内蓋に故意または偶発的な漏れが発生したとしても、気密シールを容器内に保持しておくためのものである。したがってこれは、スリットのように製造時に形成されたものや、ピペットの先端によって後にできたものを含むすべての内蓋内の開口部を常時被覆している。基本的には、この外蓋は、容器の開口部および／または内蓋にしっかりと押圧されうるものであれば材質は問わない。したがって第1の蓋用の素材として先に記述したような弾性材料を外蓋に使用することもまた可能である。外蓋のばあいは開口部の製造または形成に適合したものである必要はなく、またピペット装置も侵入しないため、とくに上部を厚めにすることができる。ただし、蓋を別々に暖めるようなばあいは厚さは20mm以下とし、とくに0.1~10mmが好適である。蓋の加温(warming)は内蓋に凝結する凝縮水を蒸発させるためのものであるが、この機能も外蓋に含ませることができる。ただし、蓋の加温は独立した要素によって実行することもできる。とくに外蓋は、加熱性要素上にあってその全体で第1の蓋付きの反応容器へと押しつけられる弾性シール材質製の薄い取外し可能な層、たとえばマットであるのが好ましい。外蓋は、たとえば4~96個の多数の容器を同時に閉じることができるものとする。容器数は、8~16個であればより好適である。とくに好適な外蓋における1つの機能は、それが内蓋と完全に分離可能なことにある。外蓋は、ピペットを使用して内蓋を通じて流体を容器に出し入れする際に除去される。この手順では、外蓋が容器および内蓋から除去されるために、ピペット針が内蓋の開口部へと侵入する際に外蓋に貫入する必要がない。

【0020】本発明における液密性とは、とくに、加温に起因する圧力による付加的な力がかからない限り、あるいは意図的に開口部を形成または拡大しない限り流体が漏れ出さないことを意味している。

【0021】気密性とは、蓋が2.5バール、また好適には1.2バールの圧力までは気体または流体を容器などの密閉空間から漏出させることなく耐えうることを意味している。

【0022】本発明は、さらにピペット装置を使用して流体を第1の蓋および第2の蓋で密閉した容器から出し入れする方法に関する。本方法は、容器および内部シ

ル要素2から外部シール要素3を除去する工程と、内部シール要素2を通して容器へピペット装置を挿入する工程と、流体を容器からピペットに吸い取る、あるいは流体をピペット装置から容器へと分配する工程とを含んでいる。

【0023】移送が可能な液体は、たとえば、成分である漿液、軟膜、血漿およびこれらから派生する流体などの存在を検出するための試料流体またはその派生流体や、核酸増幅法の結果である流体や、試料流体の成分の検出、調製または増幅を行うための試薬を含有する流体などである。

【0024】本発明におけるピペット装置は、流体を吸い込み、計量分配することのできる機器または装置を意味している。これはピペット装置の吸取部分において流体を吸引および放出して行なうものである。基本的に、これらは金属針のような再使用可能な吸取装置でも可能である。ただし、本発明では流体運搬用として1回だけ使用するプラスチック製のピペットチップ5がとくに好適である。こうしたプラスチック製ピペットチップは、通常、たとえばポリプロピレンのように機械的応力に対してさほど強靱でない材質で造られている。さらに、その先端はさほど鋭利ではなく、常備の蓋を不用意に貫通することがない。こうした理由から、本発明においては、内蓋の開口部に予めスリット形状などの切り込みを施しておくといふ。

【0025】内蓋を通してピペット装置を容器に挿入する際には、たとえば、市販の自動ピペット装置を使用して自動的に行うことが望ましい。ただし基本的には、ピペット装置はハンドピペットなどを使用して手動で挿入することも可能である。この操作では、スリットなどの内蓋における開口部は、ピペット装置が蓋を貫通し容器内に侵入できる程度にまで拡張される。

【0026】本発明におけるさらなる工程は、容器に含まれる流体をピペット装置に吸い取る工程、またはピペットユニットに含まれる流体を容器に放出する工程の何れかである。こうした操作によって、たとえば試料流体に試薬を加えて容器中で反応を起こさせるといった作業が可能となる。また、処理済みの試料流体から所定量をピペット装置内に吸い上げて除去することも可能である。

【0027】本発明のシステムは、流体を容器内で暖めることを想定した方法に関してとくに優位性を有している。加温工程においては、容器は内蓋および外蓋によって密閉し、事実上少しの流体または気体も容器から漏れ出ないようにすることが望ましい。これを達成するためには、外蓋を反応容器数に応じた一定の圧力で押し下げる。この力は、反応容器当たり0.1Nから10Nであるが、1Nから5Nが好適である。この圧力は、たとえば蓋加熱機構をも内包する金属プレートのようなホルダー12で蓋を垂直に押し下げることにより生成するとよ

い。この工程では、ホルダーはできるだけ均等な動作で、かつ容器蓋の方向に垂直に移動させることが望ましい。連成装置を使用するばあいには、すべての容器を同一の圧力条件下で同時に閉じるものとする。このばあい、外蓋は、水蒸気や煙霧などのガス状の流体成分が容器外に漏洩することをガス圧に対抗して防いでいる。容器に含まれる流体を繰り返して加温、冷却する方法には、たとえばポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction) のような核酸の増幅法が含まれている。ただし、単なる変性および交雑反応も加温工程を含むばあいがある。

【0028】本発明のシステムを使用すれば、多数の好適な方法を実行することができる。初期段階では、ピペットを使用して試料流体を内蓋を通して容器に入れる。この容器はその後、反応容器となる。さらに、所望の反応を発生させるために必要な試薬は、先に入れておけばあいいもあれば、ピペットで試料流体に加えるばあいもある。こうしたピペッティング工程のあいだ、外蓋は開いている。すなわち、シール要素3は取り外されている。外蓋は加熱および/または冷却工程が始まる前に閉じられる。外蓋は、加温工程が完了したとき、および容器中のガス圧が外の大気圧に相当するまで回復したのちに、再度取り外すことができる。必要であれば、前述した手順と同様の方法で、ピペッティング工程および/または加温工程を追加的に行う。たとえば加温工程後に流体を容器から取り除くばあいには、圧力を均等にして外蓋を開け、ピペット装置を内蓋を通して挿入し、必要量の流体を容器からピペット装置に移す。ついで、ピペット装置を内蓋を通して取り出し、さらに流体を所望の解析処理用計量セルまたは他の反応容器などに移送する。

【0029】本発明の方法は、内蓋を通した流体搬送工程が完了したのちに、外蓋によって容器を再度密閉するという追加の工程を有している。したがって、温度処理反応を追加して行うことが可能である。

【0030】図1は、本発明の好適な流体移送方法を示している。容器1は、スリット状などの開口部4を有する内蓋2を使用して密閉されている。ピペット端5を挿入するときに、外蓋3は内蓋から分離される。ピペットユニットの挿入後は、流体の吸い上げ、または放出が可能である。

【0031】この段階でも外蓋は開いている。ピペットチップを取り出すと、容器は外部シール要素3で密閉され、温度処理の実行が可能となる。

【0032】図2は、図1で使用可能な反応容器であって寸法が現実よりも拡大されたものを示している。図1に記載された要素に加えて、内蓋2の構成要素であるシールリング15も示されている。

【0033】図3は、ピペットチップ5を内蓋2を通して容器1に挿入した状態であって寸法が現実よりも拡大されたものを示している。蓋3は取り外されている。

【0034】本発明のシステムは、多数の反応容器1を互いに接続することにより (図4参照) シール要素3が多数の反応容器用の「マット」として機能するに至るような装置において使用可能である。個々に開口部を有するシール要素2も同じく、互いに接続したユニットとして形成することができる。96-ウェルの微小点滴プレート様式における設計が好適である。

【0035】シール要素3は、図4が示すように交換が容易な蓋加熱ブロック要素7として設計するのが好ましい。このために、マット用のホルダー8を装備する。マットを有する加熱要素7は、回転の中心が9で示されるヒンジによって容器1上に折り畳むことができる。

【0036】図5は設計の変形例を示している。このばあい、反応容器用のホルダー12は、ヒンジ11およびフレーム10によってシール要素3と一体化され、図1に示されるピペッティング工程を行なう際には開放できるように形成されている。

【0037】図6は、加熱ブロック6における図5に示される設計変形例、および蓋加熱ブロック7、回転の中心9を示している。

【0038】図7は、ピペットチップを挿入するための本発明における開口部4の幾何学的変形例を示している。図7aおよび7bはスリット、また図7cおよび7dは小さな開口部を示している。

【0039】シール要素はシリコン製が望ましく、また反応容器はポリプロピレン製が好適である。

【0040】こうした材質の接着特性の低さはよく知られている。図8は反応容器のリム (「耳」) 上に、対応する孔13を有する広幅部分14を形成してシリコンシールを固定する1つの可能性を示している。さらに、反応容器へと張り出したシールリング (15/図示されていない) を使用して密封している (図2参照)。

【0041】図9および図10は、PCRを行うための反応容器を示している。この例は16個の容器を含んでおり、これが湾曲したバーないし横材によって各列に8個ずつ2列に接続されている。このバーは高温によって変形しないような形状につくられている。反応容器はシール要素2 (図11参照) と密着するための広幅部分 (耳) (14、図8参照) を有している。

【0042】図11はシール要素2であるマットを示している。マットは各容器に帰属する位置にスリット4を有している。シール要素は、孔13によって容器プレート (上) に密着させることができる。

【0043】図12はシール要素2の断面を示している。容器へと張り出したシールリング15およびスリット4 (長手方向図) が示されている。

【0044】図13はフラップを上げた状態の図5の連成装置を示している。フラップには本装置を同定する一形式、たとえばバーコードを貼付することが可能である。

【0045】本発明の有利な点は、たとえばピペット装置のような通常利用可能なモジュール以外に、特別な自動モジュールを何ら必要としない点にある。これは、エレクシス (Elesys) 1010またはテカン (TECAN) ピペットステーションといった自動化された分析器において分子診断測定用として本発明を直接使用できることを意味している。PCRカップ用のシールとして使用するばあい、試料およびPCR混合物をピペットで移した時点ですべての反応容器が密閉される。したがって、煙霧が付くことがない。また、これは追加的な処理工程のすべてにも適用される。本発明は蓋を開ける必要がないため、手動のPCRピペット法を大幅に簡素化する。本発明は試料調製方法における反応容器として効果的に使用可能である。ピペッティング工程では鋼製針あるいは使い捨てのピペットチップを使用する。微小滴定プレート様式が可能であり、低コストでの製造が可能である。先行技術とは異なり、少なくとも蓋の1つが自動的に閉まる。本発明の顕著に有利な点の1つは、PCRの後であっても汚染なしに複数回容器から流体を取り出せることにある。

【0046】つぎに本発明を以下の実施例によって詳述する。

【0047】実施例1

本実施例では、図6、9、10、11、12に示される要素を含むシステムのための材料について説明する。

【0048】本実施例では、ポリプロピレン（濃度3.5%で11NU10を添加したNovolen 1100 UCX）を反応容器用材料として使用している。添加物（濃度10%までのものが使用可能）が熱伝導を向上させ、加熱ブロック内で反応混合物が一段と早く加温される。反応容器のところに薄い壁（0.3mm）とその円錐形状がこれを可能ならしめている。

【0049】反応容器の容積は0.25mlである。

【0050】シール要素2は、ドイツのパッカー ケミー (Wacker Chemie) 社製のElastosil LR 3003/40（弾性40ショア (DIN53505)、厚さ1mmの弾性シリコーンゴム）で構成されるのが望ましい。

【0051】この実施例では、ピペットによる流体の取り出しあるいは放出を促進させるために4mmのスリットを設けている。

【0052】シール要素3は同一材料で作られており、厚さは同じく1mmである。

【0053】実施例2

試料調製

核酸分析による試料調製にも、本発明にかかわる、同様の高容量（たとえば1.5ml）の反応容器およびシステムが使用可能である。ベーフォーゲルステイン (B. Vogelstein) およびデーギレスピー (D. Gillespie) による実験プロトコル（米国科学アカデミー会報、1979年2月、第76巻、第2号、615～619頁）に

よれば、方法IIにしたがってアガロースゲルから核酸を分離するためには、25℃および37℃において種々の温度工程を必要とする。本発明のシステムを使用してプロトコルを自動化すれば、汚染の危険性を減らすことができる。アールブーム (R.Boom) 他（「臨床的微生物学ジャーナル」1990年3月号、495～503頁）およびピーエムリザルディ (P.M.Lizardi) 他

（「分析化学」第98巻、116～122頁（1979年））は、それぞれ56℃および50℃での培養に関する比較実験について説明しているが、本発明のシステムによってこれを行えば汚染の危険性を低減することができる。ピペッティング工程は専用のx、y、z自動ピペット装置（キャンベラパッカー社のTECAN）を使用することにより自動化が可能である。第2シール要素3を取り除き、反応容器をピペット装置の作業面上に確実に置いたのちは、何らの装置を追加することなく、また汚染なしにピペッティング工程を実行することができる。本発明の顕著に有利な点は、すべての容器がシール要素2によって密閉されるため、煙霧が反応容器内にまったく入らない点である。

【0054】

【発明の効果】本発明のシステムおよび方法によれば、一般的なプラスチック製のピペット端を使用した流体移動が可能であり、しかも容器がしっかりと密封されているために暖めても容器から危険量の流体が漏れ出すことがない。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明にかかわる要素を使用するピペッティング操作の諸段階を示す図である。

【図2】シール要素を備えた反応容器を示す図である。

【図3】ピペットの先端を挿入した状態のシール要素付き反応容器を示す図である。

【図4】蓋加熱ブロックを備えた加熱ブロックの配置を示す図である。

【図5】多数の反応容器と可動式シール要素の配置用装置を示す図である。

【図6】蓋カウンター加熱ブロックを備えた加熱ブロックにおける図5に示す装置の配置を示す図である。

【図7】シール要素の開口部の形状を示す図である。

【図8】シール要素と反応容器の接続の実例を示す図である。

【図9】16個の反応容器を含む装置の平面図である。

【図10】プラスチック製の横材で接続された図9の装置の一部断面側面説明図である。

【図11】図9の装置のための連成シール要素の平面図である。

【図12】連成シール要素の一部断面側面説明図である。

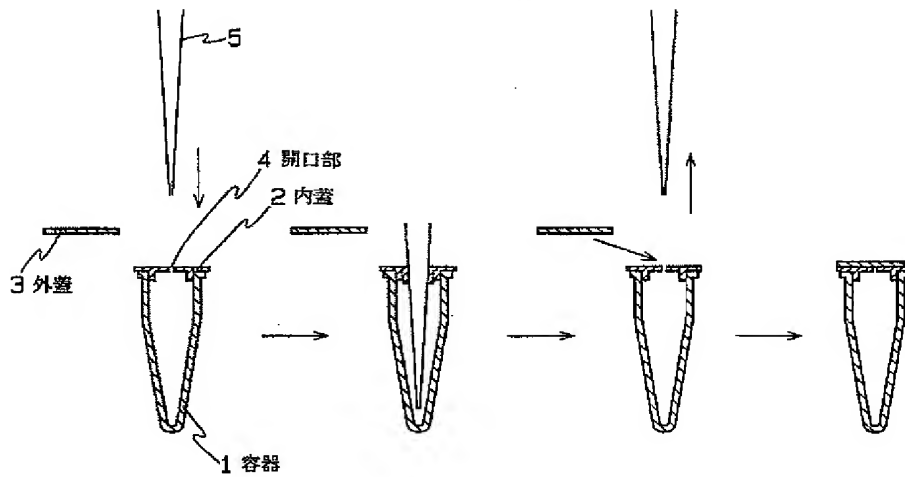
【図13】自動装置内に配置された図5の連成要素の側面図である。

【符号の説明】

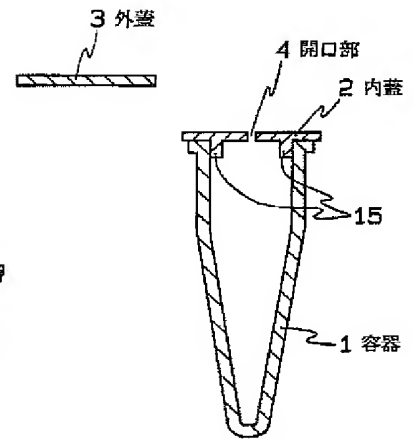
- 1 容器
2 内蓋
3 外蓋
4 開口部

- 7 加熱要素
10 フレーム
13 孔
14 広幅部分
15 シールリング

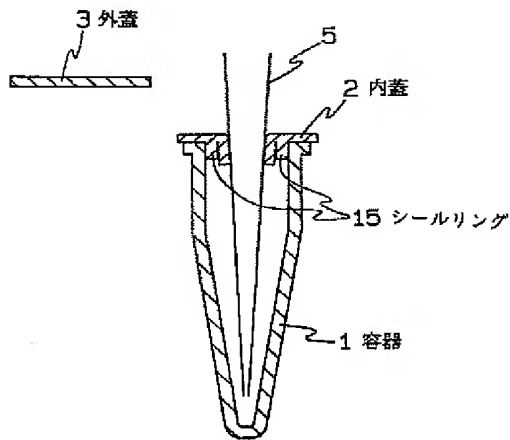
【図1】



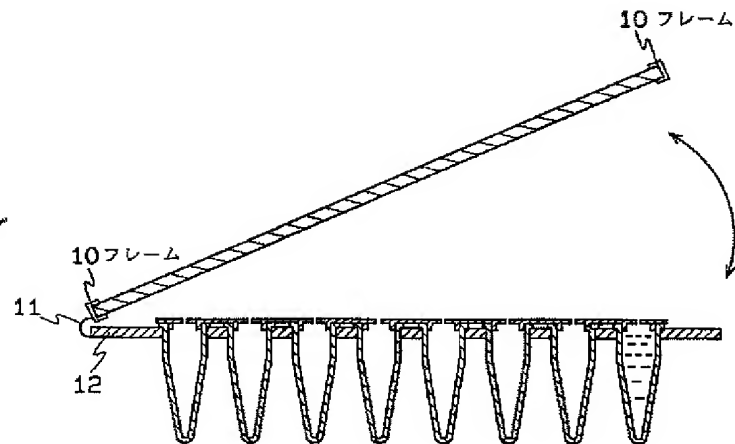
【図2】



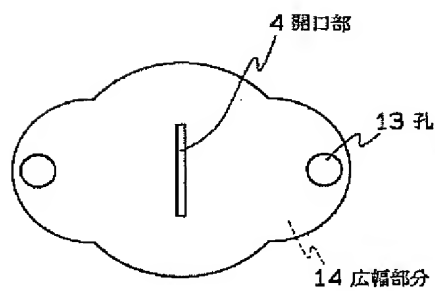
【図3】



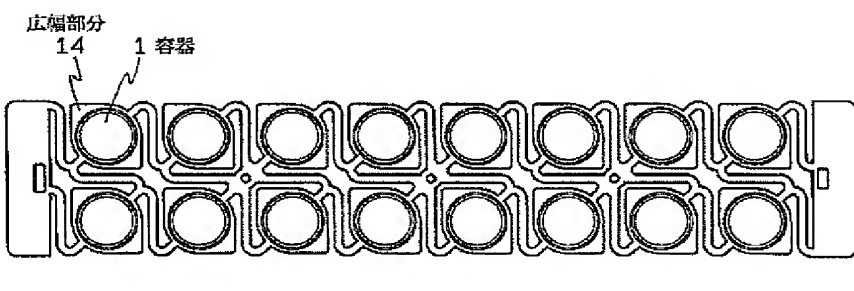
【図5】



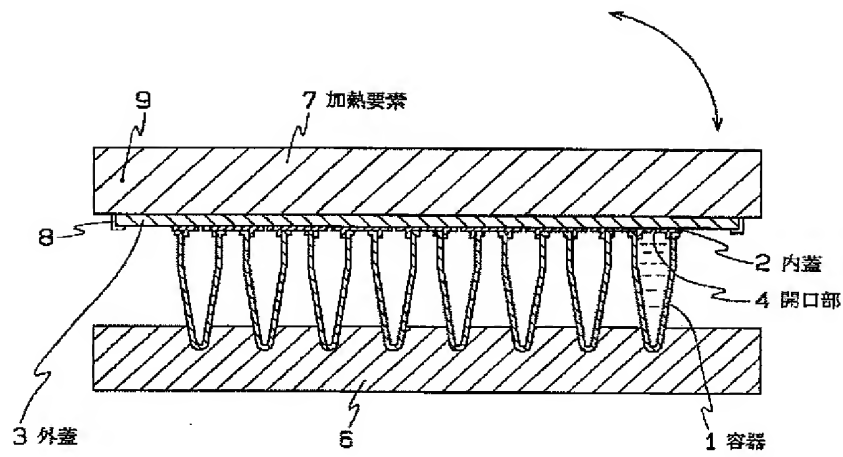
【図8】



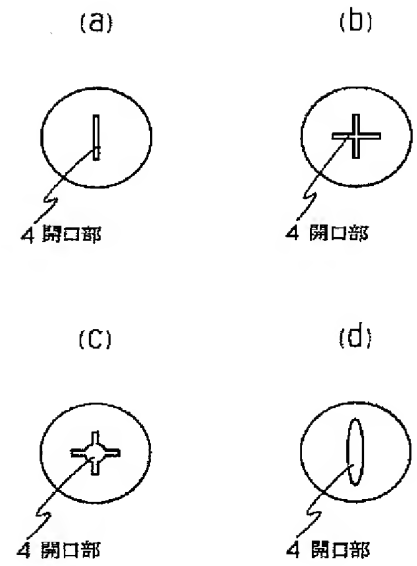
【図9】



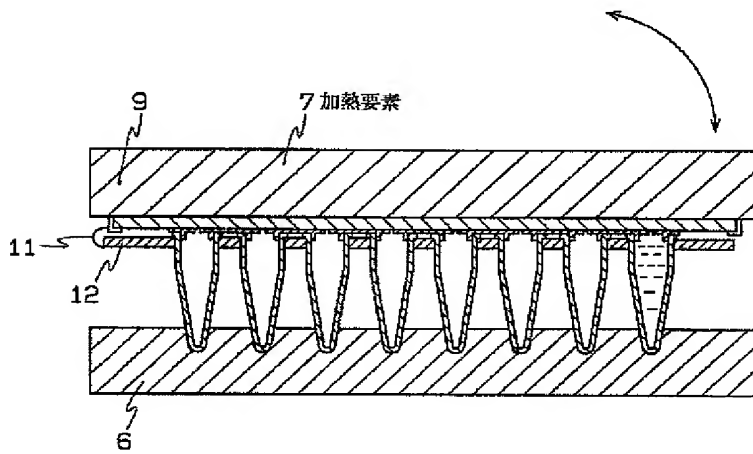
【図4】



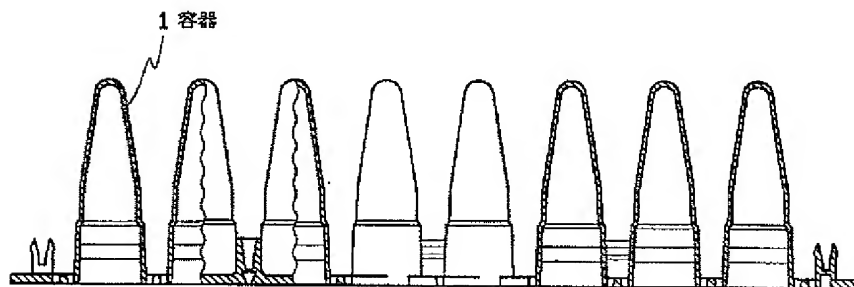
【図7】



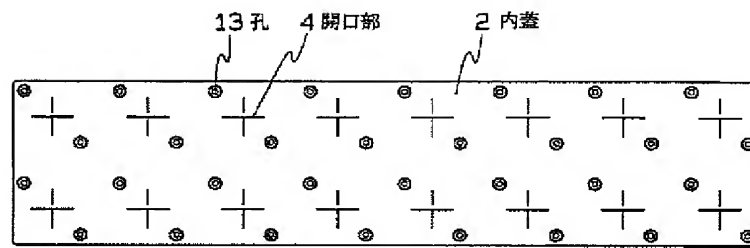
【図6】



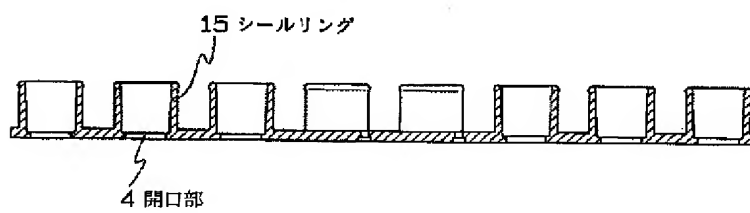
【図10】



【図11】



【図12】



【図13】

